






4-Amino-cyclohexanols, their pharmaceutical compositions and methods of use

Patent number: DE2839891
Publication date: 1979-04-12
Inventor: LEDNICER DANIEL
Applicant: UPJOHN CO
Classification:
- International: C07C91/16; C07C93/24; A61K31/13
- european:
Application number: DE19782839891 19780913
Priority number(s): US19770837510 19770929

Also published as:

 US 4366172 (A1)
 J P54059263 (A)
 G B2005266 (A)
 F R2404625 (A1)
 CH63 5818 (A5)

Abstract not available for DE2839891

Abstract of correspondent: **US4366172**

Novel 4-aminocyclohexanols are formulated into pharmaceutical compositions for analgetic purposes in mammals in need of said treatment.

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑤

Int. Cl. 2:

C 07 C 91/16

⑱ BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

C 07 C 93/24

A 61 K 31/13

DEUTSCHES PATENTAMT



DE 28 39 891 A 1

⑪

Offenlegungsschrift 28 39 891

⑫

Aktenzeichen:

P 28 39 891.6

⑬

Anmeldetag:

13. 9. 78

⑭

Offenlegungstag:

12. 4. 79

⑮

Unionspriorität:

⑳ ㉑ ㉒

29. 9. 77 V.St.v.Amerika 837510

⑤④

Bezeichnung:

Neue 4-Aminocyclohexanole, deren Acylate und Säureadditionssalze, diese enthaltende Arzneimittel und Verwendung derselben

⑦①

Anmelder:

The Upjohn Co., Kalamazoo, Mich. (V.St.A.)

⑦④

Vertreter:

Henkel, G., Dr.phil.; Kern, R. M., Dipl.-Ing.; Feiler, L., Dr.rer.nat.;
Hänzel, W., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

⑦②

Erfinder:

Lednicer, Daniel, Evansville, Ind. (V.St.A.)

DE 28 39 891 A 1

Henkel, Kern, Feiler & Hänzeler

Patentanwälte

2839891

The Upjohn Company,
Kalamazoo, Michigan, U.S.A.

Möhlstraße 37
D-8000 München 80

Tel.: 089/982085-87
Telex: 0529802 hnkld
Telegramme: ellipsoid

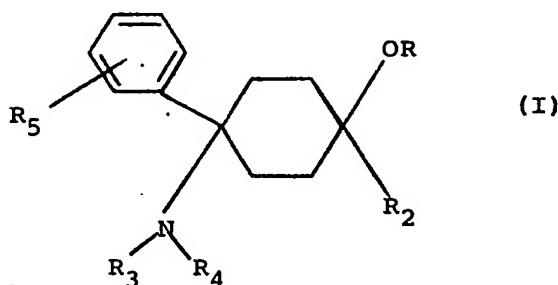
13. SEP. 1978

TUC 3194

Dr. F/H

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 4-Aminocyclohexanole und ihre Acylate der Formel:



worin bedeuten:


- R ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $R_1C=O$, in welcher R_1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) steht;
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom an den Ring gebunden ist, eine Alkylencycloalkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 3 bis einschließlich

909815/0704

ORIGINAL INSPECTED

~~21~~
2

2839891

lich 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Alkenylcycloalkenylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkenylteil, eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q für eine Alkylen- gruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) steht und E eine Gruppe der Formel , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt;

R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit jeweils 1 bis einschließlich 5 Kohlenstoffatom(en) und

R_5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en), wobei sich R_5 in meta- oder para-Stellung befindet und wobei gilt, daß im Falle, daß R_5 für eine Hydroxygruppe steht, R_2 nicht ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) bedeutet;


sowie deren physiologisch akzeptable Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der angegebenen Formel entsprechen, worin R_2 für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom

909815/0704

~~-III-~~
3

2839891

am Ring hängt, oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q für eine Alkylengruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) steht und E eine Gruppe der Formel , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, steht.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie der angegebenen Formel entsprechen, worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom und


R₃ und R₄ Alkylreste mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en).

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom und

R₃ und R₄ Alkylreste mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en).

5. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin R₂ für eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, die am endständigen Kohlenstoffatom ungesättigt ist, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom

am Ring hängt oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q eine Alkylengruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en) bedeutet und E eine Gruppe der Formel , in welcher

909815/0704

-24-
4

2839891

G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt, steht.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin bedeuten:
 R ein Wasserstoffatom;
 R₃ und R₄ Alkylreste mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) und
 R₅ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxygruppe.
7. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin R₂ für eine n-Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en), eine n-Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, die am endständigen Kohlenstoffatom ungesättigt ist, eine Alkynylgruppe mit 2 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom am Ring hängt, oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ oder der Formel Q-E, in welcher Q eine n-Alkylengruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en) darstellt und E eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_4-\text{G}$, in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt, steht.
8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin R für ein Wasserstoffatom steht.
9. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen, worin bedeuten:

909815/0704

-v-
5

2839891

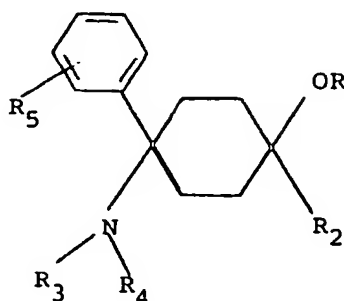
R ein Wasserstoffatom;
R₃ und R₄ Methylgruppen und
R₅ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxygruppe,
wobei gilt, daß im Falle, daß G für ein Halogen-
atom steht, dieses die Bedeutung eines Chlor- oder
Bromatoms besitzt.

10. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet,
daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen,
worin bedeuten:
R₂, R₃ und R₄ Methylgruppen und
R₅ eine p-Methylgruppe.
11. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen,
worin bedeuten:
R₂ eine Phenäthylgruppe und
R₅ ein p-Bromatom.
12. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen,
worin bedeuten:
R₂ eine p-Chlorphenäthylgruppe und
R₅ ein p-Chloratom.
13. Verbindungen nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,
daß sie der in Anspruch 1 angegebenen Formel entsprechen,
worin bedeuten:
R₂ eine Cyclopentyläthylengruppe und
R₅ ein p-Chloratom.
14. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es gegebenenfalls
zusammen mit einem pharmazeutischen Träger eine
analgetisch wirksame Menge mindestens eines 4-Amino-
cyclohexanols oder Acylats hiervon der Formel:

909815/0704

~~VI~~
6

2839891



worin bedeuten:

- R ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $R_1C=O$, in welcher R_1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) steht;
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom an den Ring gebunden ist, eine Alkylencycloalkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 3 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Alkenylcycloalkenylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkenylteil, eine Gruppe der Formel $-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4=CH_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q für eine Alkylengruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) steht und E eine Gruppe der Formel C_6H_4-G , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt;

909815/0704

- vii -
7

2839891

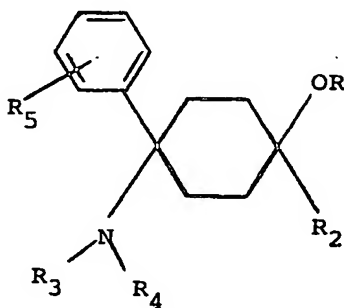
- R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit jeweils 1 bis einschließlich 5 Kohlenstoffatom(en) und
- R_5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en), wobei sich R_5 in meta- oder para-Stellung befindet und wobei gilt, daß im Falle, daß R_5 für eine Hydroxygruppe steht, R_2 nicht ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) bedeutet; oder eines physiologisch akzeptablen Säureadditionssalzes hiervon enthält.
15. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der in Anspruch 14 angegebenen Formel enthält, worin bedeuten:
- R ein Wasserstoffatom;
- R_2 , R_3 und R_4 Methylgruppen und
- R_5 eine p-Methylgruppe.
16. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der in Anspruch 14 angegebenen Formel enthält, worin bedeuten:
- R ein Wasserstoffatom;
- R_3 und R_4 Methylgruppen;
- R_2 eine Phenäthylgruppe und
- R_5 ein p-Bromatom.
17. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der in Anspruch 14 angegebenen Formel enthält, worin bedeuten:
- R ein Wasserstoffatom;
- R_3 und R_4 Methylgruppen;
- R_2 eine p-Chlorphenäthylgruppe und
- R_5 ein p-Chloratom.

909815/0704

~~- VIII -~~
8

2839891

18. Arzneimittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mindestens eine Verbindung der in Anspruch 14 angegebenen Formel enthält, worin bedeuten:
- R ein Wasserstoffatom;
 R_3 und R_4 Methylgruppen;
 R_2 eine Cyclopentyläthylengruppe und
 R_5 ein p-Chloratom.
19. Verwendung von 4-Aminocyclohexanolen oder deren Acylaten der Formel:



worin bedeuten:

- R ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $R_1C(=O)$, in welcher R_1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) steht;
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom an den Ring gebunden ist, eine Alkylencycloalkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 3 bis einschließlich

909815/0704

- IX -
9

2839891

lich 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Alkenylcycloalkenylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkenylteil, eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q für eine Alkylengruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) steht und E eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_4-\text{G}$, in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt;

R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit jeweils 1 bis einschließlich 5 Kohlenstoffatom(en) und

R₅ ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en), wobei sich R₅ in meta- oder para-Stellung befindet und wobei gilt, daß im Falle, daß R₅ für eine Hydroxygruppe steht, R₂ nicht ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) bedeutet; oder von deren physiologisch akzeptablen Säureadditionssalzen gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutischen Träger zur Herbeiführung einer analgetischen Wirkung bei Säugetieren und Menschen.

20. Verwendung mindestens einer Verbindung der in Anspruch 19 angegebenen Formel, worin bedeuten:

R ein Wasserstoffatom;

R₂, R₃ und R₄ Methylgruppen und

R₅ eine p-Methylgruppe.

909815/0704

- X -
10

2839891

21. Verwendung mindestens einer Verbindung der in Anspruch 19 angegebenen Formel, worin bedeuten:
R ein Wasserstoffatom;
R₃ und R₄ Methylgruppen;
R₂ eine Phenäthylgruppe und
R₅ ein p-Bromatom.
22. Verwendung mindestens einer Verbindung der in Anspruch 19 angegebenen Formel, worin bedeuten:
R ein Wasserstoffatom;
R₃ und R₄ Methylgruppen;
R₂ eine p-Chlorphenäthylgruppe und
R₅ ein p-Chloratom.
23. Verwendung mindestens einer Verbindung der in Anspruch 19 angegebenen Formel, worin bedeuten:
R ein Wasserstoffatom;
R₃ und R₄ Methylgruppen;
R₂ eine Cyclopentyläthylengruppe und
R₅ ein p-Chloratom.

909815/0704

11

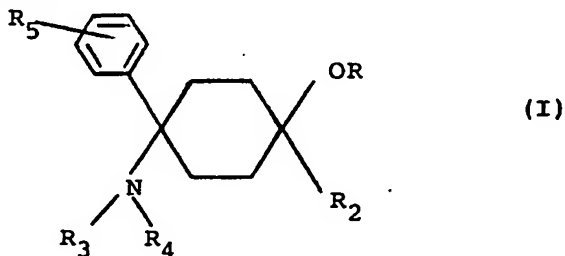
2839891

13. SEP. 1978

Neue 4-Aminocyclohexanole, deren Acylate und
Säureadditionssalze, diese enthaltende Arznei-
mittel und Verwendung derselben

Die Erfindung betrifft neue analgetisch wirksame 4-Amino-
cyclohexanole und deren Acylate, diese enthaltende analge-
tische Arzneimittel für Säugetiere und Menschen und die
Verwendung dieser Verbindungen zur Herbeiführung analgeti-
scher Wirkungen bei Säugetieren und Menschen.

Gegenstand der Erfindung sind 4-Aminocyclohexanole und
deren Acylate der Formel:



909815/0704

- 2 -
12

2839891

worin bedeuten:

- R ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $R_1\overset{\text{O}}{\parallel}C$, in welcher R_1 für eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) steht;
- R_2 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom an den Ring gebunden ist, eine Alkylencycloalkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 3 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, eine Alkenylcycloalkenylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil und 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen im Cycloalkenylteil, eine Gruppe der Formel $-CH_2-\text{C}_6\text{H}_4=CH_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q für eine Alkylengruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) steht und E eine Gruppe der Formel C_6H_4-G , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt;
- R_3 und R_4 , die gleich oder verschieden sein können, Alkylgruppen mit jeweils 1 bis einschließlich 5 Kohlenstoffatom(en) und
- R_5 ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Hydroxy- oder Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en), wobei sich R_5 in meta- oder para-Stellung befindet und wobei gilt, daß im Falle, daß R_5 für eine Hydroxygruppe steht, R_2 nicht ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) bedeutet;


* gerad- oder verzweigtkettige

909815/0704

- 2 -
73

2839891

sowie deren physiologisch akzeptable Säureadditionssalze (Gruppe A).

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe B) gehören die Verbindungen der Gruppe A, bei denen in der angegebenen Formel R_2 für ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en), eine Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom am Ring hängt, oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 0 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en) bedeutet und E eine Gruppe der Formel , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt, steht.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe C) gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe A, bei welchen in der angegebenen Formel R für ein Wasserstoffatom steht und R_3 und R_4 Alkylreste mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) darstellen.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe D) gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe B, bei denen in der angegebenen Formel R für ein Wasserstoffatom steht und R_3 und R_4 Alkylreste mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) darstellen.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe E) gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe B, bei denen in der angegebenen Formel R_2 für eine Alkyl-

909815/0704

- 4 -
14

2839891

gruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en), Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, die am endständigen Kohlenstoffatom ungesättigt ist, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom am Ring hängt, oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$, oder der Formel Q-E, in welcher Q eine gerad- oder verzweigt-kettige Alkylengruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en) bedeutet und E eine Gruppe der Formel $\text{C}_6\text{H}_4\text{G}$, in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt, steht.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe F), gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe E, bei denen in der angegebenen Formel bedeuten:

R ein Wasserstoffatom;

R₃ und R₄ Alkylgruppen mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) und

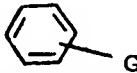
R₅ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxygruppe, wobei sich der Rest R₅ jeweils in meta- oder para-Stellung befindet.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen (Gruppe G), gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe E, bei denen in der angegebenen Formel R₂ für eine n-Alkylgruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en), n-Alkenylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, die am endständigen Kohlenstoffatom ungesättigt ist, eine Alkynylgruppe mit 2 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatomen, wobei das dreifach gebundene Kohlenstoffatom am Ring hängt oder eine Gruppe der Formel $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4=\text{CH}_2$ oder der Formel Q-E, in welcher Q eine n-Alkylengruppe mit 1 bis einschließlich 4 Kohlenstoffatom(en) bedeutet und E eine Gruppe der

909815/0704

- 8 -
15

2839891

Formel , in welcher G einem Wasserstoff- oder Halogenatom oder einer Hydroxy-, Alkyl- mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) oder Alkoxygruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) entspricht, darstellt, steht.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe G, bei denen in der angegebenen Formel R für ein Wasserstoffatom steht.

Zu einer weiteren Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen gehören diejenigen Verbindungen der Gruppe G, bei welchen in der angegebenen Formel R für ein Wasserstoffatom steht, R₃ und R₄ Methylgruppen darstellen, R₅ ein Chlor- oder Bromatom oder eine Hydroxygruppe darstellt, wobei R₅ sich jeweils in meta- oder para-Stellung befindet und die Bedeutung des Gattungsbegriffs "Halogen" beim Rest G auf Chlor- oder Bromatome beschränkt ist.

Die erfindungsgemäßen 4-Aminocyclohexanole und deren Acylate sowie deren physiologisch akzeptable Säureadditionssalze können gegebenenfalls mit Trägern zu analgetisch wirksamen Arzneimitteln konfektioniert werden oder als solche zur Herbeiführung analgetischer Wirkungen bei Mensch und Tier herangezogen werden.

Unter "Alkylgruppen mit 1 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatom(en)" sind beispielsweise Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, n-Pentyl- oder n-Hexylgruppen oder deren Isomere zu verstehen. Beispiele für Isomere sind Isopropyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- und 2,3-Dimethylbutylgruppen. Alkylgruppen geringeren Kohlenstoffatomgehalts können in entsprechender Weise interpretiert werden. Das gleiche gilt für die Alkenyl- und Alkynylgruppen mit 1 bis ein-

909815/0704

-16 -

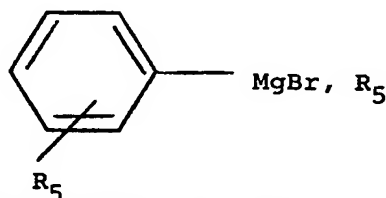
2839891

schließlich 6 Kohlenstoffatom(en), wobei erstere eine Doppelbindung, letztere eine Dreifachbindung enthalten. Beispiele für Alkenylgruppen sind Äthylen-, Propylen-, 1-Buten-, Isobuten-, 1-Hexen- oder 3-Pentengruppen. Beispiele für Alkynylgruppen sind Acetylen-, Propyn-, 1-Butyn-, 1-Hexyn- oder 3-Methyl-1-pentyngruppen. Cycloalkylgruppen mit 3 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen sind beispielsweise Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl und Cyclohexylgruppen. Beispiele für Cycloalkenylgruppen mit 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen sind 2-Cyclopentenyl-, 3-Cyclohexenyl- oder 4-Cycloheptenylgruppen. Unter "Halogenatomen" sind Fluor-, Chlor- und Bromatome zu verstehen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen erhält man ohne Schwierigkeiten nach chemischen Syntheseverfahren. So wird beispielsweise ein in bekannter Weise (vgl. M. Haslanger und R. G. Lawton in "Synthetic Commun.", Band 4, Seite 155 (1974)) hergestelltes 4-Oxocyclohexanonmonoketal mit einem HNR_3R_4 -Säureadditionssalz und einem Alkalimetallcyanid zu einem 4-Dialkylamino-4-cyanocyclohexanonketal umgesetzt. Die Umsetzung zwischen dem Ketal, Aminsäureadditionssalz und Cyanid läuft ohne Schwierigkeiten ab und erfordert in der Regel kein Erwärmen. Es reicht aus, die Umsetzung bei Raumtemperatur unter Rühren durchzuführen. Zur Gewinnung und Reindarstellung kann man sich üblicher bekannter Verfahren bedienen. Als Ausgangsmaterial kann entweder Kalium- oder Natriumcyanid verwendet werden. Als Ketal eignet sich jedes Alkylketal, bevorzugt wird jedoch ein Äthylenketal, das mit Äthylenglykol in Gegenwart eines Säurekatalysators wie p-Toluolsulfonsäure, und eines organischen Lösungsmittels hergestellt wurde. Die Ketalisierungsreaktion wird durch Erwärmen, vorzugsweise auf Rückflußtemperatur, und azeotrope Entfernung des als Nebenprodukt gebildeten Wassers begünstigt.

909815/0704

Das erhaltene 4-Dialkylamino-4-cyanocyclohexanonketal wird dann im Rahmen einer Grignard-Reaktion mit einem Grignard-Reagenz der Formel



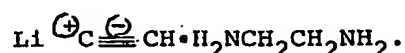
worin R_5 die angegebene Bedeutung besitzt, zu einem 4-Dialkylamino-4-phenylcyclohexanonketal umgesetzt. Wenn der Rest R_5 im Endprodukt eine Hydroxygruppe darstellen soll, wird die Hydroxyfunktion des Grignard-Reagenz durch eine Gruppe geschützt, die unter milden Bedingungen an beliebiger Stelle während des weiteren Synthesewegs entfernt werden kann. Ein Beispiel für eine solche Gruppe ist die Tetrahydropyranyl- oder Benzylgruppe. Eine solche Gruppe läßt sich unter milden Bedingungen mit Hilfe einer wäßrigen Säure, z.B. wäßriger Salzsäure, Essigsäure und dergleichen, oder durch Hydrogenolyse über einem Pd/C-Katalysatorsystem entfernen.

Die Grignard-Reaktion setzt ein, wenn das Grignard-Reagenz und das Ketal in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise auf Rückflußtemperatur erwärmt werden. Ein geeignetes organisches Lösungsmedium ist Tetrahydrofuran, vorzugsweise wasserfreies Tetrahydrofuran. Die Dauer des Erwärmens ist relativ lang, sie kann 18 bis 72 h dauern. In der Regel reichen als angemessene Reaktionszeit 15 bis 24 h aus. Die 4-Dialkylamino-4-phenylcyclohexanonketale lassen sich in üblicher Weise durch Aufarbeiten des Reaktionsgemischs mit einem neutralen wäßrigen Medium, z.B. Ammoniumchlorid, gewinnen. Die organische Schicht wird nach Standardverfahren gereinigt.

+) hydrolytischen

Zu diesem Zeitpunkt des Synthesewegs wird das Ketal unter Bildung des substituierten Cyclohexanons durch Inberührungbringen mit einer wäßrigen Mineralsäure, z.B. wäßriger Salzsäure, in Gegenwart eines organischen Lösungsmittels, wie Methanol, gespalten. Diese Kontaktdauer ist relativ lange und kann bis zu 48 h betragen. Während dieser Umsetzung wird die gegebenenfalls vorhandene Hydroxyschutzgruppe gespalten, wenn sie hydrolyseanfällig ist. Hierbei nimmt dann der Rest R_5 die Bedeutung einer Hydroxygruppe an. Eine solche Spaltung kann jedoch, wenn gewünscht, bereits vor der Ketalumwandlung erfolgen.

Schließlich wird das 4-Dialkylamino-4-phenylcyclohexanon durch geeignete Maßnahmen in eine erfindungsgemäße Verbindung überführt. Diejenigen Verbindungen, bei denen in der angegebenen Formel R_2 für ein Wasserstoffatom steht, erhält man ohne Schwierigkeiten durch Umsetzen des Ketons mit einem üblichen Reduktionsmittel, z.B. einem Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid oder Natrium in Äthanol. Diejenigen Verbindungen, bei denen R_2 in der angegebenen Formel für eine Alkynylgruppe steht, erhält man durch Umsetzen des Ketons mit einem Lithiumsalzkomplex, wie



Letztere Verbindung ist im Handel erhältlich. Wenn andere Alkynylkettenlängen gewünscht werden, bedient man sich des jeweils geeigneten Alkalimetallsalzes oder Grignard-Reagenzes. Die Umsetzung erfolgt in der Regel bei Raumtemperatur in trockener Umgebung einschließlich eines trockenen Lösungsmittels, z.B. eines cyclischen Äthers, wie Tetrahydrofuran. Gegebenenfalls kann man bei höheren Temperaturen bis zu etwa 100°C arbeiten.

Bei sämtlichen anderen Substituenten R_2 wird das Keton mit einem Überschuß an einem geeignet substituierten Grignard-Reagenz über längere Zeit hinweg, beispielsweise etwa 2 bis

etwa 4 Tage lang, reagieren gelassen. Hierbei bedient man sich typischer Reaktionsbedingungen und Medien für Grignard-Reaktionen. Wenn ein Endprodukt der angegebenen Formel hergestellt werden soll, bei dem G eine Hydroxygruppe darstellt, sollte diese Gruppe in entsprechender Weise wie der Substituent R_5 in der Bedeutung einer Hydroxygruppe geschützt werden. Die bevorzugte Schutzgruppe stellt die Tetrahydropyranylgruppe dar. Obwohl die meisten Reaktionen bereits bei Raumtemperatur mit akzeptabler Geschwindigkeit ablaufen, kann man sie bei erhöhten Temperaturen bis zu 100°C durchführen. Zweckmäßigerweise wird ein aus einem cyclischen Äther, z.B. Tetrahydrofuran, bestehendes Lösungsmittel mitverwendet. Vorzugsweise wird die Reaktionsumgebung in trockenem inertem Zustand gehalten.

Ferner sei darauf hingewiesen, daß man die erfindungsgemäßen Verbindungen (auch) durch Umsetzen des Ketons mit einem LiR_2 -Reagenz unter bekannten Reaktionsbedingungen erhält.

Nach den angegebenen Reaktionsschemata erhält man Verbindungen, bei denen in der angegebenen Formel R für ein Wasserstoffatom steht. Zur Herstellung von Verbindungen gemäß der Erfindung, bei denen in der angegebenen Formel R für die Gruppe $\text{R}_1\text{C}(=\text{O})$ steht, muß man eine Acylierung durchführen. Zu diesem Zweck wird ein übliches Acylierungsmittel, z.B. ein Anhydrid, wie Essigsäureanhydrid, mit dem Alkohol der Formel I bei niedriger Temperatur, beispielsweise bei einer Temperatur von 0° bis 35°C , während 2 bis 30 h lang umgesetzt, worauf das Reaktionsprodukt zur Gewinnung von Verbindungen der Formel I, worin R für eine Gruppe der Formel $\text{R}_1\text{C}(=\text{O})$ steht, basisch aufgearbeitet wird.

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in ihrer cis- und trans-Form herstellen.

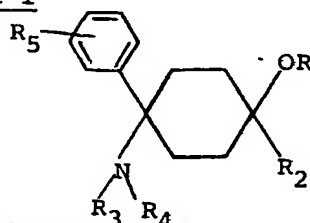
- 10 -
20

2839891

Wenn die Verbindungen gemäß der Erfindung oder ihre Additionssalze in kristallinem Zustand als Solvate, d.h. mit einer gegebenen Menge physikalisch gebundenen Lösungsmittels, z.B. Wasser, Äthanol und dergleichen, isoliert werden, kann der Lösungsmittelanteil ohne Änderung der chemischen Einheit per se entfernt werden.

Beispiele für erfindungsgemäße Verbindungen sind:

Tabelle I



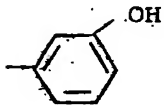
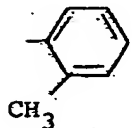
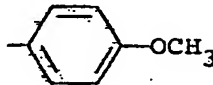
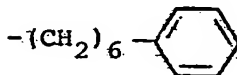
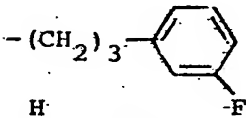
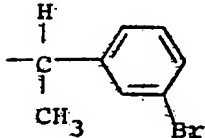
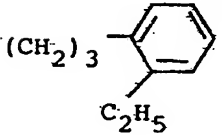
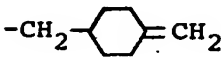
worin R für ein Wasserstoffatom steht

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
H	CH ₃	iso-C ₅ H ₁₁	p-CH ₃
CH ₃ (CH ₂) ₃ C≡C-	C ₂ H ₅	tert.-C ₄ H ₉	m-OH
CH ₃	C ₃ H ₇	iso-C ₃ H ₇	m-F
CH ₂ CH=CH ₂	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	m-CH ₃
(CH ₂) ₂ C ₅ H ₉	C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	p-C ₂ H ₅
(CH ₂) ₃ -	iso-C ₄ H ₉	C ₃ H ₇	m-Cl
-CH ₂ -=CH ₂	tert.-C ₄ H ₉	CH ₃	p-C ₃ H ₇
	C ₅ H ₁₁	C ₂ H ₅	p-Br
-CH ₂ -	iso-C ₅ H ₁₁	iso-C ₅ H ₁₁	m-Cl
	C ₅ H ₁₁	C ₃ H ₇	p-F

909815/0704

- 21 -
21

2839891

<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	<u>R₅</u>
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H
	iso-C ₃ H ₇	CH ₃	H
	CH ₃	CH ₃	p-OH
	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	p-F
	iso-C ₄ H ₉	C ₂ H ₅	p-Cl
	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	p-CH ₃
	CH ₃	iso-C ₃ H ₇	m-C ₂ H ₅
CH ₂ CH=CH ₂	C ₃ H ₇	iso-C ₄ H ₉	p-C ₂ H ₅
iso-C ₆ H ₁₃	CH ₃	C ₂ H ₅	m-Br
-CH ₂ -C ₃ H ₅	CH ₃	tert.-C ₄ H ₉	p-iso-C ₃ H ₇
CH ₃ C≡C-	tert.-C ₄ H ₉	CH ₃	m-Cl
	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	m-F

909815/0704

- 22 -
22

2839891

$\overset{\text{R}_2}{\text{C}_6\text{H}_5}$	$\overset{\text{R}_3}{\text{iso-C}_5\text{H}_{11}}$	$\overset{\text{R}_4}{\text{C}_3\text{H}_7}$	$\overset{\text{R}_5}{\text{p-OH}}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O-i-C}_3\text{H}_7 \\ \\ \text{H} \end{array}$	C_2H_5	C_2H_5	p-Cl
C_4H_9	C_2H_5	CH_3	m-Cl
$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	C_3H_7	C_4H_9	m-F
$-(\text{CH}_2)_3\text{C}_4\text{H}_9$	$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	p-F
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$	CH_3	CH_3	m-Br
$-(\text{CH}_2)_2-\text{C}_6\text{H}_9$	CH_3	C_2H_5	p-Br
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{C}\equiv\text{C}-$	C_2H_5	$\text{tert.-C}_4\text{H}_9$	m-OH
$-(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	C_3H_7	C_2H_5	p-OH
$-(\text{CH}_2)_4-\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$	$\text{iso-C}_3\text{H}_7$	CH_3	$\text{m-C}_2\text{H}_5$
$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_9=\text{CH}_2$	$\text{iso-C}_4\text{H}_9$	C_3H_7	$\text{p-C}_3\text{H}_7$
$-(\text{CH}_2)_4\text{C}_4\text{H}_7$	$\text{tert.-C}_4\text{H}_9$	C_2H_5	$\text{m-i-C}_3\text{H}_7$
$\text{CH}_3\text{C}\equiv\text{C}-$	C_5H_{11}	C_3H_7	p-CH_3
$\text{tert.-C}_4\text{H}_9$	$\text{iso-C}_5\text{H}_{11}$	CH_3	$\text{p-C}_2\text{H}_5$

909815/0704

- 18 -
23

2839891

Tabelle II

Die Verbindungen der Tabelle I lassen sich in Verbindung mit der Formel I, worin R für eine Gruppe der Formel $R_1C=O$ steht, durch Umsetzen mit einem Acylierungsmittel bei niedriger Temperatur während einer bestimmten Zeit und anschließendes Aufarbeiten in wäßrig-neutralem oder wäßrig-basischem Medium herstellen. Auf diese Weise erhält man die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Pentanoyl- und Hexanoyl-ester der Verbindungen der Tabelle I.

Tabelle III

Durch Zugabe der freien Base zu einer geeigneten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise in einem Alkohol oder Diäthyläther, erhält man die verschiedensten Säureadditionssalze der freien Basen der Tabellen I und II. Auf diese Weise lassen sich beispielsweise die Chlorwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Bromwasserstoff-, Essig-, Propion-, Malein-, Pamo-, Laurin- oder Cyclohexansulfam-Säureadditionssalze der Verbindungen der Tabelle I und II herstellen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich in üblicher bekannter Weise in ihre cis- und trans-Formen auftrennen. Das cis-/trans-Gemisch wird auf eine Silikagelsäule gegeben und mit Lösungsmittelsystemen zunehmender Polarität eluiert. Typische Lösungsmittelsysteme sind CH_3OH/CH_2Cl_2 (unterschiedliche prozentuale Anteile an CH_3OH); $CH_3OH/CHCl_3$ (unterschiedliche prozentuale Anteile an CH_3OH) und/oder $CH_3OH/CH_2Cl_2/NH_4OH$ (unterschiedliche prozentuale Anteile an NH_4OH). Zunächst wird das weniger polare Isomere eluiert. Mit zunehmender Polarität des Lösungsmittelsystems wird das stärker polare Isomere isoliert. In der Regel ist das weniger polare Isomere das trans-Isomere, das stärker polare Isomere das cis-Isomere.

909815/0704

- 14 -
24

2839891

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher veranschaulichen. In den Beispielen bedeuten sämtliche Temperaturangaben °C.

Beispiel 1

4-Dimethylamino-4-p-chlorphenylcyclohexanol

Teil A

Herstellung des Vorläufers Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketal

Ein Reaktionsgemisch aus 10 g (0,085 Mol) 4-Hydroxycyclohexanon, 4,75 ml Äthylenglykol, 0,20 g p-Toluolsulfonsäure und 100 ml Benzol wird in einem mit einer Dean-Stark-Falle ausgestatteten Reaktionsgefäß 2 h lang auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemischs wird dieses zunächst mit Wasser und dann mit Salzlauge gewaschen, worauf das Benzol durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Hierbei erhält man 14,12 g des Zwischenprodukts 4-Hydroxycyclohexanon, Äthylenmonoketal als viskoses Öl. Das 4-Hydroxycyclohexanon, Äthylenmonoketal wird in 100 ml Methylenchlorid gelöst und unter Rühren in eine Suspension aus 55,0 g Chromtrioxid (24 h lang unter vermindertem Druck über Phosphorpentoxid vgetrocknet), 1 l trockenen Methylenchlorids und 52,8 g 3,5-Dimethylpyrazol eingetragen. Nach weiterem 10-minütigem Rühren wird das dunkle Reaktionsgemisch auf eine 2 l Silikagelsäule gegossen. Nach vollständiger Adsorption des Reaktionsgemischs wird das Chromatogramm mit einem 1:1-Gemisch aus Äthylacetat und technischem Hexan (Handelsprodukt in Form eines Gemischs aus isomeren Hexanen eines Kp-Bereichs von 60° bis 70°C) entwickelt. Durch Dünnschichtchromatographie als geeignet erkannte Fraktionen werden gesammelt und miteinander vereinigt, worauf die Lösungsmittel durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt werden. Die hierbei erhaltenen Kristalle werden aus technischem Hexan umkristallisiert. Hierbei erhält man in 91%iger Aus-

909815/0704

- 15 -
25

2839891

beute 10,82 g des gewünschten Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketals eines Fp von 68° bis 69°C (Literaturangabe: 71,5° bis 72,5°C).

Teil B

Herstellung des ersten Zwischenprodukts 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal

Ein Reaktionsgemisch aus 3,0 g (0,019 Mol) des gemäß Teil A hergestellten Cyclohexan-1,4-dion, Äthylenmonoketals, 3,0 g Kaliumcyanid, 4,5 g Dimethylaminhydrochlorid, 3,0 ml Methanol und 25 ml gesättigten wäßrigen Dimethylamins wird 48 h lang bei einer Temperatur von 25°C gerührt, worauf das Reaktionsgemisch nach und nach fünfmal mit jeweils 40 ml Diäthyläther extrahiert wird. Die Ätherextrakte werden miteinander vereinigt, worauf der Äther durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt wird. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird in Methylenchlorid gelöst. Geringe Mengen vorhandenen Wassers werden abgetrennt, worauf der organische Lösungsmittelanteil zur Entfernung des Methylenchlorids durch Verdampfen unter vermindertem Druck aufbewahrt wird. Der beim Eindampfen erhaltene feste Verdampfungsrückstand wird aus technischem Hexan umkristallisiert, wobei in 78%iger Ausbeute 3,6 g des gewünschten Zwischenprodukts 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketal eines Fp von 79° bis 81°C erhalten werden.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{11}H_{17}N_2O_2$ ergibt folgende Werte:

berechnet: C 62,83 %, H 8,63 %, N 13,33 %;

gefunden: C 62,92 %, H 8,66 %, N 13,58 %.

909815/0704

- 16 -
26

2839891

Teil C

Herstellung von 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylamino-cyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid

Ein aus 2,73 g p-Chlorbrombenzol, 0,35 g Magnesium und 30 ml Tetrahydrofuran zubereitetes Grignard-Reagenz wird mit 1,50 g (0,071 Mol) des gemäß Teil B hergestellten 4-Cyano-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketals in 40 ml Tetrahydrofuran versetzt, worauf das Reaktionsgemisch 3 Tage lang auf Rückflußtemperatur erhitzt wird. Danach wird es abgekühlt, in einem Eisbad abgeschreckt und mit 20 ml gesättigtem Ammoniumchlorids in Benzol versetzt. Nach dem Abtrennen der organischen Phase wird das Ganze zunächst mit Wasser und dann mit Salzlauge gewaschen. Schließlich werden die Lösungsmittel durch Verdampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in Diäthyläther gelöst, worauf soviel 4n ätherische Salzsäure zugesetzt wird, bis die Fällung vollständig ist. Das hierbei ausgefallene Salz wird auf einem Filter als gummiartiges Material gesammelt. Es wird in Methylenchlorid suspendiert, worauf 1n wässrige Natriumhydroxidlösung zugegeben wird. Nach dem Abtrennen der organischen Schicht wird das Methylenchlorid durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird auf eine 200 ml Silikagelsäule aufgegeben. Das Chromatogramm wird mit 4 % Methanol enthaltendem Methylenchlorid entwickelt, wobei 20 ml-Fractionen aufgefangen werden. Das Lösungsmittel wird durch Eindampfen unter vermindertem Druck entfernt, worauf der Verdampfungsrückstand in Diäthyläther gelöst wird. Die hierbei erhaltene ätherische Lösung wird bis zur vollständigen Ausfällung des gewünschten 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorids mit 4n-ätherischer Salzsäure behandelt. Der gebildete Niederschlag wird

909815/0704

- 14 -

27

2839891

abfiltriert und aus einem Gemisch aus Methylenchlorid und Äthylacetat zur Kristallisation gebracht. Hierbei erhält man in 34%iger Ausbeute 0,80 g reines 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorid eines Fp von 252° bis 254°C.

Teil D

Herstellung von 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon

Eine Reaktionslösung aus 4,52 g (0,0136 Mol) des gemäß Teil C hergestellten 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon, Äthylenketalhydrochlorids, 22,5 ml 2,5n Salzsäure und 45 ml Methanol wird 48 h lang bei einer Temperatur von 25°C stehengelassen. Das nach weitestgehendem Verdampfen des Methanolmediums unter vermindertem Druck erhaltene Konzentrat wird durch Zusatz einer 50%igen wäßrigen Natriumhydroxidlösung stark basisch gemacht. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und in Diäthyläther gelöst. Die erhaltene ätherische Lösung wird zur Entfernung restlichen Wassers mit Salzlauge gewaschen und dann durch Eindampfen unter vermindertem Druck vom Äther befreit. Der hierbei erhaltene Rückstand wird aus Diäthyläther umkristallisiert, wobei man in 70%iger Ausbeute 2,30 g 4-(p-Chlorphenyl)-4-dimethylaminocyclohexanon eines Fp von 108° bis 111°C erhält.

Bei der Elementaranalyse werden folgende Werte gefunden.

C 67,10 %, H 7,36 %, N 5,42 %.

Teil E

4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)cyclohexanol

Eine Suspension von 4,0 g (0,016 Mol) 4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)cyclohexanon in 60 ml 95%igen Isopropanols

909815/0704

- 18 -
28

2839891

wird zum Auflösen des Feststoffs erwärmt, worauf 0,61 g Natriumborhydrid zugesetzt und dann das Gemisch bei Raumtemperatur 6 h lang gerührt wird. Nun wird der Hauptteil des Lösungsmittels im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Wasser und Methylenchlorid aufgenommen. Hierauf wird die organische Schicht mit Wasser und Salzlauge gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der feste Verdampfungsrückstand wird zweimal aus Aceton umkristallisiert, wobei in 30%iger Ausbeute 1,21 g Reaktionsprodukt eines Fp von 148 - 150,5°C erhalten werden.

Bei der Elementaranalyse werden folgende Werte gefunden:

C 66,52 %, H 7,98 %, N 5,52 %.

Beispiel 2

4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)cyclohexanol acetathydrochlorid

Eine eisgekühlte Lösung von 0,71 g (2,8 mMole) 4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)cyclohexanol in 20 ml Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff mit 1,66 ml 1,62 n Butyllithium in Pentan versetzt. Nach 30-minütigem Rühren wird 0,27 ml Essigsäureanhydrid zugesetzt. Dann wird das Ganze 6 h lang bei Raumtemperatur stengelassen und schließlich im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der hierbei angefallene Verdampfungsrückstand wird zunächst mit einer geringen Menge Eis behandelt und dann mit NaHCO₃ basisch gemacht. Das basische Gemisch wird gründlich mit Methylenchlorid extrahiert, worauf die Extrakte zur Trockene eingedampft werden. Der hierbei erhaltene Verdampfungsrückstand wird in Äther gelöst und mit 3n Ätherischer Salzsäure behandelt. Der hierbei ausgefallene Niederschlag wird aus Methylenchlorid/Äthylacetat

909815/0704

- 18 -
29

2839891

umkristallisiert, wobei in 87%iger Ausbeute 0,81 g Reaktionsprodukt eines Fp von 226 bis 228,5°C erhalten wird.

Die Elementaranalyse der Verbindung ergibt folgende Werte:

C 57,25 %, H 7,06 %, N 4,35 %.

Beispiel 3

4-(Dimethylamino)-1-äthynyl-4-p-tolyl-cyclohexanol, Isomeres A, und 4-Dimethylamino)-1-äthynyl-4-p-tolyl-cyclohexanol, Isomeres B

1,30 g (13 mMole) Lithiumacetylidäthylendiamin-Komplex werden in eine Lösung von 1,50 g (6,5 mMole) 4-(Dimethylamino)-4-p-tolyl-cyclohexanon in 20 ml Tetrahydrofuran eingetragen, worauf das Gemisch unter N₂ bei Raumtemperatur 6 Tage lang gerührt und dann in Eiswasser gekühlt wird. Nach Zugabe von 10 ml Wasser wird die organische Schicht dreimal mit jeweils 10 ml Wasser und einmal mit 5 ml Salzlauge gewaschen. Der nach dem Eindampfen der organischen Fraktion zur Trockene angefallene Rückstand wird unter Verwendung von 2,60 g des Acetylid-Komplexes in 40 ml Tetrahydrofuran nochmals in der angegebenen Weise behandelt. Nach 9-tägigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsprodukt in der geschilderten Weise aufgearbeitet. Der hierbei erhaltene Rückstand wird auf einer 2,5 cm x 122 cm Hochdruck/Flüssig-Chromatographie-Silikagelsäule unter Verwendung von 7,5 % Methanol enthaltendem CHCl₃ als Eluiermittel chromatographiert. Eine erste Reihe von Fraktionen mit, durch Dünnschichtchromatographie ermittelt, ähnlichem Material wird vereinigt, worauf das Lösungsmittel verdampft und der Verdampfungsrückstand aus wässrigem Methanol umkristallisiert wird. Hierbei erhält man 0,13 g Isomeres A

909815/0704

-20 -

30

2839891

eines Fp von 148° - 151°C.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{23}NO \cdot 1/3H_2O$ ergibt folgende Werte:

gefunden: C 77,66 %, H 9,04 %, N 5,46 %.

Es folgt nun eine weitere Reihe von Fraktionen. Diejenigen mit, durch Dünnschichtchromatographie bestimmt, ähnlichem Material werden miteinander vereinigt, eingeengt und aus Aceton/technischem Hexan umkristallisiert, wobei man 0,48 g Isomeres B eines Fp von 175° bis 176°C erhält.

Die Elementaranalyse der Verbindung $C_{17}H_{23}NO$ ergibt folgende Werte:

gefunden: C 79,58 %, H 9,04 %, N 5,69 %.

Beispiel 4

4-(p-Chlorphenyl)-4-(dimethylamino)-1-methylcyclohexan-1-ol

Eine eisgekühlte Lösung von 10 ml 3m Methylmagnesiumbromid in Diäthyläther wird mit einer Lösung von 1,25 g (0,005 Mol) 4-(p-Chlorphenyl)-4-(dimethylamino)cyclohexanon in 25 ml Tetrahydrofuran versetzt, worauf das Reaktionsgemisch unter Stickstoff in der Kälte 30 min lang und dann bei Raumtemperatur 48 h lang gerührt wird. Nach dem Kühlen mit einem Eisbad werden 20 ml einer gesättigten wäßrigen Ammoniumchloridlösung, 10 ml Wasser, 10 ml Diäthyläther und 25 ml Benzol zugegeben. Die hierbei entstandene organische Schicht wird mit 10 ml Wasser und 10 ml Salzlauge gewaschen und zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird auf einer 2,5 cm x 122 cm Hochdruck/Flüssig-Chromatographie-Säule unter Verwendung von 3 % Methanol enthaltendem Chloroform als Eluiermittel chromatographiert. Zunächst wird das Ausgangsketon eluiert, dann folgt ein zweites Material. Die das zweite Material enthaltenden

909815/0704

- 21 -
31

2839891

Fraktionen werden miteinander vereinigt, zur Trockene eingedampft und aus $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ kristallisiert, wobei man 0,20 g eines tertiären Alkohols eines Fp von 119° bis 120°C erhält.

Die Elementaranalyse der Verbindung $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClNO}$ ergibt folgende Werte:

gefunden: C 67,38 %, H 8,52 %, N 5,40 %.

Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche der Formel I, worin R für ein Wasserstoffatom steht, R_3 und R_4 Methylgruppen darstellen und ferner bedeuten: R_2 eine Methylgruppe, R_5 eine p-Methylgruppe; R_2 eine Phenäthylgruppe, R_5 ein p-Bromatom; R_2 eine p-Chlorphenäthylgruppe, R_5 ein p-Chloratom und R_2 eine Cyclopentyläthylengruppe und R_5 ein p-Chloratom.

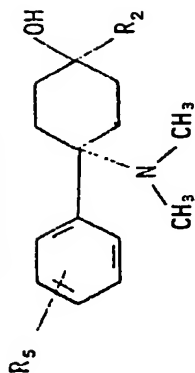
Das jeweils weniger polare Isomere der beiden Isomeren wird am meisten bevorzugt.

Beispiel 5

Entsprechend dem geschilderten Syntheseverfahren, insbesondere gemäß den Beispielen 1 bis 4, werden die Verbindungen der Tabellen IV und V hergestellt. Das mit t bezeichnete trans-Isomere stellt, durch Silikagel-Chromatographie ermittelt, das weniger polare Isomere dar. Das mit c bezeichnete cis-Isomere stellt das stärker polare Isomere der beiden Isomeren dar.

909815/0704

Tabelle IV



R ₅	R ₂	Isomeres	Salz	Fp in °C	bei der Elementar- analyse gefundene Werte in %			
					C	H	N	
p-Cl	CH ₃	t	-	119-120	67,38	8,52	5,40	
p-Cl	CH ₂ CH=CH ₂	t	HCl	227-229	61,47	7,85	4,17	
p-Cl	CH ₂ CH=CH ₂	c	HCl	231,5-232	58,81	8,09	4,14	32
p-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	t	HCl	226-227	60,21	8,04	4,07	22
p-Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	c	HCl	221-223	56,86	7,85	4,06	
p-Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	t	HCl	232-233	65,63	7,13	3,68	
p-Cl	CH ₂ C ₆ H ₅	c	HCl	247-248	64,20	7,12	3,48	
p-Cl	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	t	HCl	224-229	66,30	7,85	3,37	
p-Cl	(CH ₂) ₃ C ₆ H ₅	c	-	150-151	-	-	-	
p-Cl	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	t	HCl	240-241	66,03	7,43	3,28	2839891

909815/0704

R ₅	R ₂	Isomeres	Salz	Fp in °C	bei der Elementar- analyse gefundene Werte in %		
					C	H	N
p-Cl	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	c	HCl · 2H ₂ O	224-224,5	63,22	7,55	3,47
p-Cl	(CH ₂) ₂ (m-HOC ₆ H ₄)	t	1/2 H ₂ O	195-198	64,23	7,53	3,51
p-Cl	(CH ₂) ₂ p-ClC ₆ H ₄	t	HCl	249-250	61,59	6,50	3,16
p-Cl	(CH ₂) ₂ p-ClC ₆ H ₄	c	HCl · 1-1/2 H ₂ O	188-192	57,86	6,74	3,41
p-Cl	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	t	HCl · H ₂ O	220-221,5	59,75	7,67	4,06
p-Cl	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	c	HCl · 1-1/2 H ₂ O	205-207	58,11	7,87	4,33
p-Cl	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	t	HCl	236-237	63,88	8,10	3,94
p-Cl	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	c	HCl	185-188	59,73	7,77	3,69
p-Br	CH ₂ CH=CH ₂	t	HCl	229-230	54,06	6,61	3,39
p-Br	CH ₂ CH=CH ₂	c	HCl	235-236,5	53,12	6,66	3,55
p-Br	CH ₃	t	-	119,5-120	58,00	7,34	4,58
p-Br	CH ₃	c	-	124,5-126	57,66	7,42	4,11
p-Br	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	t	HCl · 1/2 H ₂ O	242-243	60,25	6,67	3,16
p-Br	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	c	HCl · 2H ₂ O	208-210	56,18	6,59	3,05



909815/0704

2839891

33, 33, 33

- 24 -
34









2839891

R ₅	R ₂	Isomeres	Salz	Fp in °C	bei der Elementar- analyse gefundene Werte in %		
					C	H	N
p-CH ₃	CH ₃	t	HCl · 1/3 H ₂ O	226-227	66,69	9,39	5,02
p-CH ₃	CH ₃	c	HCl · 2/3 H ₂ O	211-213	64,56	9,42	4,40
p-CH ₃	C≡CH	t	-	148-151	77,66	9,04	5,61
p-CH ₃	C≡CH	c	· 1/3 H ₂ O	175-176	79,58	9,04	5,69
p-CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	t	HCl	220-222	69,84	8,74	4,58
p-CH ₃	CH ₂ CH=CH ₂	c	HCl	212-212,5	66,16	8,86	4,10
m-OH	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	t	-	197-198,5	76,88	8,63	3,95
m-OH	(CH ₂) ₂ C ₆ H ₅	c	-	221,5-223	77,48	8,76	4,02
m-OH	CH ₂ C ₆ H ₅	t	-	206-207	77,29	8,33	4,33
m-OH	CH ₂ C ₆ H ₅	c	HCl · H ₂ O	158-160	66,60	7,78	3,65
m-OH	(CH ₂) ₂ (p-ClC ₆ H ₄)	t	-	209-210	70,24	7,73	3,71
m-OH	(CH ₂) ₂ (p-ClC ₆ H ₄)	c	- 2H ₂ O	127-130	64,89	7,28	3,48
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ 	t	HCl	243-244,5	64,87	8,44	3,53
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ 	c	-	134,5-135,5	71,25	8,96	3,75

909815/0704

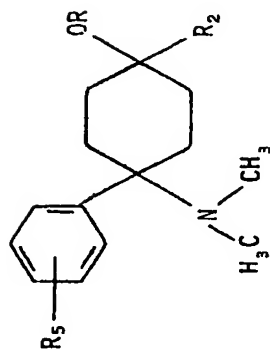
35

2839891

R ₅	R ₂	Isomeres	Salz	Fp in °C	bei der Elementar- analyse gefundene Werte in %		
					C	H	N
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	t	HCl	243-244	65,90	8,69	3,47
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	c	HCl · 2/3 H ₂ O	245-246	63,93	8,65	3,47
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	t	HCl	240-241	65,31	8,58	3,63
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	c	HCl · 1/3 H ₂ O	235-236	65,11	8,46	3,66
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	t	HCl	236-236,5	65,50	8,33	3,34
p-Cl	-CH ₂ CH ₂ - 	c	HCl · 1-1/2 H ₂ O	210-214	61,89	8,19	3,69
p-Cl	-CH ₂ -  =CH ₂	t	HCl · 1/2 H ₂ O	213-215	64,50	8,22	3,35
p-Cl	-CH ₂ -  =CH ₂	c	HCl	206-208	-	-	-
H	H	c	HCl	211-213	65,75	8,53	5,39
H	H	t	HCl	227-229	65,25	8,47	5,70
p-Cl	(CH ₂) ₂ (p-FC ₆ H ₅)	t	HCl	241-243	63,84	6,89	3,62
p-Cl	(CH ₂) ₂ (p-FC ₆ H ₅)	c	HCl · H ₂ O	215-216,5	61,79	7,18	3,32
m-OH	(CH ₂) ₂ (p-FC ₆ H ₅)	t	HCl · H ₂ O	227-228	63,95	7,22	3,49

909815/0704

Tabelle V



R ₅	R	R ₂	Isomeres	Salz	Fp in °C	bei der Elementar- analyse gefundene Werte in %		
						C	H	N
H	COCH ₃	H	t	HCl · H ₂ O	207-210	61,43	8,34	4,38
H	COCH ₃	H	c	HCl · 1/3 CH ₂ Cl ₂	149-152	60,01	7,59	4,25
p-Cl	COCH ₃	H	t	HCl	226-228,5	57,25	7,06	4,35
p-CH ₃	COCH ₃	CH ₃	t	HCl · H ₂ O	211-213	62,58	8,36	3,93
p-CH ₃	COCH ₃	CH ₃	c	HCl	231-232	66,05	8,53	4,17

909815/0704

- 2 -
36

2839891

- 21 -
37

2839891

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können zur systemischen Wirkung oral, parenteral und rektal verabreicht werden.

Die Arzneimittel gemäß der Erfindung werden an Mensch und Tier in Form von Dosiereinheiten oder Einheitsdosen, wie Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulvern, Granulaten, sterilen parenteralen Lösungen oder Suspensionen und oralen Lösungen oder Suspensionen, sowie Öl-in-Wasser-Emulsionen mit geeigneten Mengen an mindestens einer Verbindung der Formel I oder eines pharmakologisch akzeptablen Salzes derselben verabreicht.

Pharmazeutische Einheitsdosen oder Dosiereinheiten erhält man gemäß der im folgenden gegebenen allgemeinen Beschreibung, wobei die jeweilige Einheitsdosis oder Dosiereinheit analgetisch wirksame Mengen an dem jeweils wesentlichen aktiven Bestandteil enthält.

Orale pharmazeutische Einheitsdosen oder Dosiereinheiten sind entweder fest oder flüssig. Feste Dosiereinheiten sind Tabletten, Kapseln, Granulate und Pulvermassen. Arten oraler Tabletten sind beispielsweise Preßlinge (einschließlich kausbarer Preßlinge und Pastillen), zerriebene Tabletten, enterisch beschichtete, mit Zucker beschichtete und filmbeschichtete Tabletten und Mehrfachpreßlinge. Bei den Kapseln handelt es sich entweder um Hartgelatinekapseln oder elastische Weichgelatinekapseln. Die Granulate und Pulver sind entweder schäumend oder nicht-schäumend.

In Preßtabletten verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind Bindemittel, Gleit- oder Schmiermittel, Verdünnungsmittel, den Zerfall fördernde Mittel, Farbstoffe, Geschmacksstoffe, Flußmittel, Netzmittel. Zerriebene Tabletten, die entweder ausgeformt oder verpreßt sein können, ent-

909815/0704

- 28 -
38

2839891

halten Verdünnungsmittel und Bindemittel. Enterisch beschichtete Tabletten widerstehen in Folge ihres enterischen Überzugs der Einwirkung von Magensäure und gehen erst im alkalischen Darmtrakt in Lösung oder zerfallen dort. Zuckerbeschichtete Tabletten sind Preßtabletten, auf die in der Regel vier verschiedene Schichten pharmazeutisch akzeptabler Substanzen appliziert sind. Filmbeschichtete Tabletten sind Preßtabletten, die mit einem wasserlöslichen Cellulosepolymerisat beschichtet sind. Mehrfach gepreßte Tabletten sind Preßtabletten, die durch mehr als einen Preßzyklus unter Verwendung der bereits genannten pharmazeutisch akzeptablen Substanzen hergestellt wurden. In den genannten Dosiereinheiten oder Einheitsdosen werden oftmals Farbstoffe mitverwendet. In Preßtabletten, zerriebenen Tabletten, zuckerbeschichteten Tabletten, mehrfachgepreßten Tabletten und kaubaren Tabletten sind oftmals Geschmacksstoffe und Süßungsmittel enthalten. Geschmacksstoffe und Süßungsmittel eignen sich besonders bei der Konfektionierung von Kautabletten und Pastillen.

Beispiele für Bindemittel sind Glukoselösungen (25 bis 50 %), Akazienschleim (10 bis 20 %), Gelatinelösungen (10 bis 20 %), Saccharose und Stärkepaste. Gleit- oder Schmiermittel sind beispielsweise Talkum, Stärke, Magnesium- oder Kalziumstearat, Lycopodium und Stearinsäure. Verdünnungsmittel sind beispielsweise Laktose, Saccharose, Stärke, Kaolin, Salz, Mannit und Dikalziumphosphat. Den Zerfall fördernde Mittel sind beispielsweise Maisstärke, Kartoffelstärke, Bentonit, Methylcellulose, Agar-Agar und Carboxymethylcellulose. Verwendbare Färbemittel sind beispielsweise zugelassene wasserlösliche FD- und C-Farbstoffe, sowie Mischungen hiervon und in Aluminiumoxidhydrat suspendierte wasserunlösliche FD- und C-Farbstoffe. Geeignete Süßungsmittel sind beispielsweise Saccharose, Laktose, Mannit und künstliche Süßstoffe, wie Natrium-

909815/0704

zyklammat und Benzoessäuresulfimid, sowie sprühgetrocknete Geschmacksstoffe. Geschmacksstoffe sind aus Pflanzen, wie Früchten, extrahierte natürliche Geschmacksstoffe und künstliche Mischungen von einen angenehmen Geschmack vermittelnden Verbindungen. Flußmittel sind beispielsweise Siliziumdioxid und Talkum. Netzmittel sind beispielsweise Propylenglykolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Diäthylenglykolmonolaurat und Polyoxyäthylenlauryläther. Enterische Überzüge sind beispielsweise Fettsäuren, Fette, Wachse, Schellack, ammonierter Schellack und Celluloseacetatphthalate. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen für die erste Schicht (Unterschicht) zuckerbeschichteter Tabletten sind beispielsweise Dextrin und Gelatine. Die zweite Schicht, eine opake Zone, enthält beispielsweise Stärke, Talkum, Kalziumcarbonat, Magnesiumoxid und Magnesiumcarbonat. Die dritte Schicht, eine durchscheinende Zone enthält beispielsweise Saccharose. Die vierte Schicht, eine Glasur, enthält beispielsweise Bienenwachs, Karnaubawachs oder eine Mischung dieser Wachse. Filmüberzüge enthalten beispielsweise Hydroxyäthylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Polyäthylenglykol 4000 und Celluloseacetatphthalat.

Hartgelatinekapseln der Größen 5 bis 1000 werden vornehmlich aus Gelatine hergestellt und können entweder klar oder farbig sein. Diese Kapseln können entweder mit einem Pulver oder beschichteten Pellets (verzögerte Freigabe) gefüllt sein.

In mit Pulver gefüllten Kapseln verwendete Verdünnungsmittel entsprechen den bei der Herstellung von Tabletten verwendeten Verdünnungsmitteln. Pharmazeutisch akzeptable Substanzen zum Beschichten von Pellets sind beispielsweise

- 20 -
40

2839891

Stearinsäure, Palmitinsäure, Glycerylmyristat, Cetylalkohol, Fette, Wachse, polymere Substanzen, die gegenüber geringen pH-Wertänderungen im Gastrointestinaltrakt empfindlich sind, Polyvinylalkohol, Äthylcellulose und Mischungen aus Bienenwachs, Karnaubawachs oder Myrtenwachs mit Glycerylmonostearat.

Weiche elastische Gelatinekapseln enthalten soviel Glyzerin, daß sie dauerhaft flexibel bleiben. In elastischen Weichgelatinekapseln verwendbare pharmazeutische akzeptable flüssige Verdünnungsmittel sind solche, die die Kapsel weder lösen noch beeinträchtigen und die nicht toxisch sind, z.B. Maisöl, Baumwollsaatöl, Polysorbat 80, DMA und Triacetin.

In für Lösungen und/oder Suspensionen vorgesehenen, nicht schäumenden Granulaten verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise Verdünnungsmittel, Netzmittel, Geschmacksstoffe und Farbstoffe der vorher angegebenen Art.

In schäumenden Granulaten und Pulvern verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind organische Säuren, Kohlendioxidlieferanten, Verdünnungsmittel, Netzmittel, Geschmacksstoffe und Farbstoffe.

Beispiele für verwendbare organische Säuren sind Zitronen- und Weinsäure. Beispiele für Kohlendioxidlieferanten sind Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat. Beispiele für geeignete Süßungsmittel sind Saccharose, Kalziumzyklamat und Benzoesäuresulfimid. Als Verdünnungsmittel, Netzmittel und Farbstoffe können die bereits genannten einschlägigen Substanzen verwendet werden.

In als Arzneimittel verwendbaren Pulvern sind die Verbin-

909815/0704

- 21 -
41

2839891

bungen der Formel I gleichmäßig in einem pharmazeutisch akzeptablen pulverförmigen Träger oder Verdünnungsmittel dispergiert. Geeignete Verdünnungsmittel wurden bereits genannt.

Die einzelnen oralen festen pharmazeutischen Verabreichungsformen, z.B. Tabletten und Kapseln, werden als Einheitsdosis oder Dosiereinheit einzeln oder in größerer Menge in mehrere Einheitsdosen oder Dosiereinheiten enthaltenen Behältern, beispielsweise in Flaschen mit 50, 100 oder 500 Stück abgepackt.

Die Menge an Verbindung der Formel I pro Dosiereinheit wird derart eingestellt, daß der Patient eine wirksame Menge Wirkstoff erhält. Die genaue Dosis hängt in üblicher bekannter Weise vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab. So werden beispielsweise Tabletten und Kapseln in ausreichender Zahl und ausreichend oft verabreicht, um die gewünschte pharmakologische Wirkung zu erzielen.

Tabletten und Kapseln mit verzögerter Wirkstofffreisetzung geben bei der "Verdauung" eine wirksame Menge an Wirkstoff ab. Die Freigabe erfolgt in so großer Menge an Wirkstoff, daß dessen Konzentration über längere Zeit hinweg, beispielsweise 12 h, auf einem wirksamen Wert gehalten wird.

Nicht-schäumende Granulate und Pulver werden in gegebener Menge derart abgepackt, daß sie beim Wiederaufbereiten mit einer gegebenen Menge eines geeigneten flüssigen Trägers, in der Regel destillierten Wassers, gegebenenfalls nach dem Schütteln eine Lösung und/oder Suspension einer gleichmäßigen Konzentration an der Verbindung der Formel I liefern. Die Konzentration der Lösung ist derart, daß 1 Teelöffel voll (5 ml), 1 Eßlöffel voll (15 ml) oder eine

909815/0704

- 22 -
42

2839391

Teilmenge oder eine mehrfache Menge hiervon eine zur Herbeiführung der gewünschten pharmakologischen Wirkung ausreichende Menge Wirkstoff liefert. Die genaue Dosis hängt in üblicher bekannter Weise vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Schäumende Granulate und Pulver werden entweder in Einheitsdosen oder Dosiereinheiten, beispielsweise dünnen Folien-Päckchen oder in Masse, beispielsweise in Mengen von 113 bis 226 g abgepackt, so daß eine gegebene Menge, entweder eine Einheitsdosis, z.B. ein Tee- oder Eßlöffel voll oder eine Teilmenge oder mehrfache Menge hiervon Granulatmasse nach Zugabe zu einer gegebenen Menge flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser, eine zu schluckende und einzunehmende flüssige Verabreichungsform liefert. Die Konzentration an dem aktiven Material in dem Granulat wird derart eingestellt, daß eine spezifische Menge beim Mischen mit einer spezifischen Menge Wasser eine wirksame Menge an aktivem Material liefert und die gewünschte pharmakologische Wirkung herbeiführt. Die genaue zu verwendende Granulatmenge hängt selbstverständlich vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab.

Flüssige orale Verabreichungsformen sind beispielsweise wäßrige Lösungen, Emulsionen, Suspensionen und aus nicht-schäumenden Granulaten wiederaufbereitete Lösungen und/oder Suspensionen sowie aus schäumenden Granulaten aufbereitete schäumende Zubereitungen. Wäßrige Lösungen sind beispielsweise Elixiere und Sirupe. Emulsionen sind entweder Öl-in-Wasser-(O/W) oder Wasser-in-Öl-(W/O) Emulsionen.

Elixiere stellen klare, gesüßte, wäßrig-alkoholische Zubereitungen dar. In Elixieren verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise Lösungsmittel. Sirupe stellen konzentrierte wäßrige Lösungen eines Zuckers,

909815/0704

- 23 -
43

2839891

beispielsweise von Saccharose, dar und können Konservierungsmittel enthalten. Bei Emulsionen handelt es sich um zweiphasige Systeme, in denen eine Flüssigkeit in Form kleiner Tröpfchen in der anderen Flüssigkeit dispergiert ist. O/W-Emulsionen werden zur oralen Verabreichung W/O-Emulsionen vorgezogen. In Emulsionen verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind nicht-wässrige Flüssigkeiten, Emulgiermittel und Konservierungsmittel. In Suspensionen sind pharmazeutisch akzeptable Suspendiermittel und Konservierungsmittel enthalten. In nicht-schäumenden Granulaten, die zu einer flüssigen oralen Verabreichungsform wiederaufbereitet werden, geeignete pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise Verdünnungsmittel, Süßungsmittel und Netzmittel. In schäumenden Granulaten, die zu flüssigen oralen Verabreichungsformen aufbereitet werden sollen, verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind beispielsweise organische Säuren und Kohlendioxidlieferanten. In sämtlichen, der genannten Verabreichungsformen können auch Farbstoffe und Geschmacksstoffe mitverwendet werden.

Lösungsmittel sind beispielsweise Glyzerin, Äthanol und Sirup. Beispiele für Konservierungsmittel sind Glyzerin, Methyl- und Propylparaben, Benzoesäure, Natriumbenzoat und Alkohole. Beispiele für in Emulsionen verwendbare nicht-wässrige Flüssigkeiten sind Mineralöle und Baumwollsaatöl. Beispiele für Emulgiermittel sind Gelatine, Akaziengummi, Tragant, Bentonit und Netzmittel, wie Polyoxyäthylen-sorbitanmonooleat. Geeignete Suspendiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Pektin, Tragant, Veegum und Akaziengummi. Geeignete Verdünnungsmittel sind beispielsweise Laktose und Saccharose. Geeignete Süßungsmittel sind beispielsweise Saccharose, Sirupe, Glyzerin und künstliche Süßstoffe, wie Natriumzyklamat und Benzoesäuresulfimid. Geeignete Netzmittel sind beispielsweise

909815/0704

- 24 -
44

2839891

Propylenglykolmonostearat, Sorbitanmonooleat, Diäthylen-glykolmonolaurat und Polyoxyäthylenlauryläther. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Zitronen- und Weinsäure. Kohlendioxidlieferanten sind beispielsweise Natriumbicarbonat und Natriumcarbonat. Verwendbare Färbemittel sind beispielsweise zugelassene wasserlösliche FD- und C-Farbstoffe und Mischungen hiervon. Geeignete Geschmackstoffe sind beispielsweise aus Pflanzen, wie Früchten, extrahierten natürlichen Geschmackstoffe und synthetische Mischungen von einen angenehmen Geschmack hervorrufenden Verbindungen.

Die Konzentration an Verbindung der Formel I muß in der Lösung gleichmäßig sein. In Emulsionen und Suspensionen muß nach dem Schütteln die Konzentration an Verbindung der Formel I überall gleichmäßig sein.

Die Konzentration an Verbindung der Formel I wird derart eingestellt, daß ein Teelöffel voll (5 ml), ein Eßlöffel voll (15 ml) oder eine Teilmenge oder eine mehrfache Menge hiervon eine zur Herbeiführung der gewünschten pharmakologischen Wirkung ausreichende Menge Wirkstoff bereitstellt. Die genaue Dosis hängt selbstverständlich vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Die flüssigen oralen Verabreichungsformen können beispielsweise in Einheitsdosen oder Dosiereinheiten von 5 ml (1 Teelöffel voll), 10 ml, 15 ml (1 Eßlöffel voll) und 30 ml oder in eine Mehrfachdosis enthaltenden Behälter mit beispielsweise 56 g, 85 g, 113 g, 170 g, 226 g, 0,568 l, 1,136 l und 3,785 l abgepackt sein.

Nicht-schäumende Granulate werden in gegebener Menge abgepackt, so daß sie beim Wiederaufbereiten mit einer gegebenen

909815/0704

- 25 -
45

2839891

Menge eines geeigneten flüssigen Trägers, in der Regel destillierten Wassers, eine Lösung und/oder Suspension mit einer gegebenenfalls nach dem Schütteln erreichten gleichmäßigen Konzentration an Verbindung der Formel I liefern. Die Konzentration der Lösung ist derart, daß ein Teelöffel voll (5 ml), 1 Eßlöffel voll (15 ml) oder eine Teilmenge oder eine mehrfache Menge hiervon eine zur Herbeiführung der gewünschten pharmakologischen Wirkung ausreichende Menge Wirkstoff liefert. Die genaue Dosis hängt selbstverständlich vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Schäumende Granulate und Pulver werden entweder in Einheitsdosen oder Dosiereinheiten, beispielsweise dünnen Folien-Päckchen oder in Masse, beispielsweise in Mengen von 113 bis 226 g abgepackt, so daß eine gegebene Menge, entweder eine Einheitsdosis, z.B. ein Tee- oder Eßlöffel voll oder eine Teilmenge oder mehrfache Menge hiervon Granulatmasse nach Zugabe zu einer gegebenen Menge flüssigen Trägers, beispielsweise Wasser, eine zu schluckende und einzunehmende flüssige Verabreichungsform liefert. Die Konzentration an dem aktiven Material in dem Granulat wird derart eingestellt, daß eine spezifische Menge beim Mischen mit einer spezifischen Menge Wasser eine wirksame Menge an aktivem Material liefert und die gewünschte pharmakologische Wirkung herbeiführt. Die genaue zu verwendende Granulatmenge hängt selbstverständlich vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten ab.

Die parenterale Verabreichung umfasst beispielsweise eine intravenöse, subkutane und intramuskuläre Verabreichung.

Zubereitungen zur parenteralen Verabreichung sind sterile, injektionsbereite Lösungen, sterile, trockene, lösliche Produkte zur Vereinigung mit einem Lösungsmittel unmittelbar

909815/0704

- 38 -
46

2839891

vor Gebrauch, einschließlich hypodermischer Tabletten, sterile injektionsbereite Suspensionen, sterile, trockene unlösliche Produkte, die unmittelbar vor Gebrauch mit einem Träger vereinigt werden, sowie sterile Emulsionen. Die Lösungen können entweder wässriger oder nicht-wässriger Natur sein.

In parenteralen Zubereitungen verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind wässrige Träger, nicht-wässrige Träger, antimikrobielle Mittel, isotonische Mittel, Puffer, Antioxidantien, Lokalanästhetika, Suspendier- und Dispergiermittel, Emulgatoren, Sequestriermittel oder Gelatbildner und sonstige pharmazeutische Zusätze.

Beispiele für wässrige Träger sind Natriumchloridinjektion, Ringerinjektion, isotonische (5%ige) Dextroseinjektion, steriles Wasser zu Injektionszwecken, Dextrose- und Natriumchloridinjektion und laktierte Ringerinjektion. Nicht-wässrige parenterale Träger sind beispielsweise fixierte Öle pflanzlichen Ursprungs, beispielsweise Baumwollsaatöl, Maisöl, Sesamöl und Erdnußöl. Antimikrobielle Mittel müssen parenteralen Zubereitungen in mehrere Dosier-einheiten oder Einheitsdosen enthaltenden Behältern in bakteriostatischen und fungistatischen Konzentrationen einverleibt werden. Hierbei handelt es sich um Phenol oder Kresole, quecksilberhaltige Verbindungen, Benzylalkohol, Chlorbutanol, Methyl- und Propyl-p-hydroxybenzoesäureester, Thimerosal, Benzalkoniumchlorid und Benzäthoniumchlorid. Isotonische Mittel sind beispielsweise Natriumchlorid und Dextrose. Puffer sind beispielsweise Phosphat und Zitrat. Ein geeignetes Antioxidans ist beispielsweise Natriumbisulfit. Ein verwendbares Lokalanästhetikum ist beispielsweise Procainhydrochlorid. Verwendbare Suspendier- und Dispergiermittel sind beispielsweise Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose

909815/0704

-47-

2839891

und Polyvinylpyrrolidon. Ein geeignetes Emulgiermittel ist beispielsweise Polysorbat 80 (Tween 80). Ein geeignetes Sequestrieremittel bzw. ein geeigneter Gelatbildner für Metallionen ist beispielsweise Äthylendiamintetraessigsäure. Sonstige pharmazeutische Zusätze sind beispielsweise Äthanol, Polyäthylenglykol und Propylenglykol für mit Wasser mischbare Träger und Natriumhydroxid, Salzsäure, Zitronensäure oder Milchsäure zur pH-Werteinstellung.

Die Konzentration an dem pharmazeutisch aktiven Bestandteil wird derart eingestellt, daß bei einer Injektion von beispielsweise 0,5 ml, 1,0 ml, 2,0 ml bzw. 5,0 ml oder bei einer intraarteriellen oder intravenösen Infusion von beispielsweise 0,5 ml/min, 1,0 ml/min, 1,5 ml/min bzw. 2,0 ml/min eine zur Herbeiführung der gewünschten pharmakologischen Wirkung ausreichende Menge Wirkstoff bereitgestellt wird. Die genaue Dosis hängt selbstverständlich vom Alter, Gewicht und Zustand des Patienten oder Tiers ab.

Die Einheitsdosis bzw. Dosiereinheit parenteraler Zubereitungen wird beispielsweise in einer Ampulle oder einer Spritze mit Nadel untergebracht. Eine Mehrfachdosis-Packung stellt beispielsweise eine Phiole dar.

Sämtliche Zubereitungen zur parenteralen Verabreichung müssen in üblicher bekannter Weise steril sein.

Die intravenöse oder intraarterielle Infusion einer sterilen wäßrigen Lösung mit dem aktiven Bestandteil stellt beispielsweise einen wirksamen Verabreichungsweg dar. Bei einer anderen Ausführungsform wird eine sterile wäßrige oder ölige Lösung oder Suspension mit dem aktiven Bestandteil zur Herbeiführung der gewünschten pharmakologischen Wirkung

909815/0704

injiziert.

Pharmazeutische Dosierformen zur rektalen Verabreichung sind rektale Suppositorien, Kapseln und Tabletten zur Herbeiführung einer systemischen Wirkung.

Unter rektalen Suppositorien werden hier und im folgenden feste Körper zum Einführen in das Rektum, die bei Körpertemperatur aufschmelzen oder weich werden und einen oder mehrere pharmakologisch oder therapeutisch wirksame(n) Bestandteil(e) freigegeben, zu verstehen.

In rektalen Suppositorien verwendbare pharmazeutisch akzeptable Substanzen sind Grundlagen oder Träger und Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts.

Beispiele für Grundlagen oder Träger sind Kakaobutter (Theobromaöl), Glycerin/Gelatine, Karbowachs (Polyäthylenglykol) und geeignete Mischungen von Mono-, Di- und Triglyzeriden von Fettsäuren. Es können auch Kombinationen verschiedener Grundlagen zum Einsatz gelangen.

Mittel zur Erhöhung des Schmelzpunkts von Suppositorien sind beispielsweise Sperma- und Wachs. Rektale Suppositorien erhält man entweder durch Pressen oder Formen. Das übliche Gewicht rektaler Suppositorien beträgt etwa 2,0 g.

Tabletten und Kapseln zur rektalen Verabreichung erhält man unter Verwendung derselben pharmazeutisch akzeptablen Substanzen und nach denselben Verfahren wie bei Rezepturen zur oralen Verabreichung.

Rektale Suppositorien, Tabletten oder Kapseln werden entweder einzeln in Form von Einheitsdosen oder Dosiereinheiten oder in Mehrfachpackungen mit 2, 6 oder 12 abgepackt.

Die pharmazeutisch und therapeutisch aktiven Verbindungen der Formel I werden in Form individueller Einheitsdosen oder Dosiereinheiten oder in Form von Mehrfachdosen oral, parenteral oder rektal verabreicht. Unter Einheitsdosen oder Dosiereinheiten sind für Mensch und Tier geeignete, physikalisch abgeteilte und einzeln abgepackte Einheiten zu verstehen. Jede Einheitsdosis oder Dosiereinheit enthält eine gegebene Menge der therapeutisch aktiven Verbindung, die ausreicht, um in Kombination mit dem gegebenenfalls erforderlichen pharmazeutischen Träger, der pharmazeutischen Grundlage oder dem pharmazeutischen Verdünnungsmittel den gewünschten therapeutischen Effekt herbeizuführen. Beispiele für Dosiereinheiten oder Einheitsdosen sind Ampullen und Spritzen (parenteral), einzeln abgepackte Tabletten oder Kapseln (oral/fest) oder einzeln abgepackte Teelöffel oder Eßlöffel voll (oral/flüssig). Einheitsdosen bzw. Dosiereinheiten können in Teilmengen oder mehrfachen Mengen verabreicht werden. Eine Mehrfachdosis entspricht einer Mehrzahl identischer Dosiereinheiten oder Einheitsdosen in einem einzigen Behälter, die in unterteilter Dosiereinheit verabreicht werden. Beispiele für Mehrfachdosiereinheiten sind Phiolen (parenteral), Flaschen von Tabletten oder Kapseln, (oral/fest) oder Flaschen von etwa 500 ml bis mehreren Litern (oral/flüssig). Folglich stellt also eine Mehrfachdosiereinheit ein Mehrfaches von nicht packungsmäßig getrennten Einheitsdosen oder Dosiereinheiten dar. Die Vorschriften für die Dosiereinheiten bzw. Einheitsdosen und Mehrfachdosen werden bestimmt und sind direkt abhängig von

- a) den der jeweiligen therapeutisch aktiven Verbindung eigenen Eigenschaften und dem jeweils zu erzielenden speziellen therapeutischen Effekt und
- b) Einschränkungen, die dem Apotheker oder Arzneimittelchemiker zur Herstellung therapeutisch bzw. prophylaktisch wirkender Arzneimittel geläufig sind.

Neben der Verabreichung einer Verbindung der Formel I als Hauptbestandteil eines Arzneimittels zur Behandlung der beschriebenen Zustände kann das jeweilige Arzneimittel auch noch andere Arten von Verbindungen enthalten, wobei man dann sogenannte Kombinationspräparate mit wertvollen vorteilhaften Eigenschaften erhält. Solche Kombinationspräparate enthalten neben einer Verbindung der Formel I z.B. andere Analgetika, wie Acetylsalicylsäure, Phenacetin, Acetaminophen, Propoxyphen, Pentazocin, Codein, Meperidin, Oxycodon, Mefenaminsäure und Ibuprofen, Muskelentspannungsmittel, wie Methocarbamol, Orphenadrine, Carisoprodol, Meprobamate, Chlorphenesin-carbamat, Diazepam, Chlordiazepoxid und Chlorzoxazon, Analeptika, wie Koffein, Methylphenidat und Pentylentetrazol, Corticosteroide, wie Methylprednisolon, Prednison, Prednisolon und Dexamethason, Antihistaminika, wie Chlorpheniramin, Cyproheptadine, Promethazine und Pyrilamine.

Die Verbindungen der Formel I besitzen, wie bereits erwähnt, eine analgetische Wirksamkeit und lassen sich zur Linderung von Schmerzen ohne Bewußtseinseinbuße verwenden. Die betreffenden Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Kopfschmerzen, Muskelspasmen, Arthritis und sonstigen Muskelskelettzuständen, wie Bursitis und zur Linderung schwacher bis mäßiger postoperativer Schmerzen und Schmerzen nach der Geburt, von Dysmenorrhoe und Schmerzen traumatischen Ursprungs. Darüber hinaus lassen sich die Verbindungen der Formel I auch zur Behandlung schwerer Schmerzen, z.B. von bei Adenokarzinomen, Amputationen irgendwelcher Glieder und Verbrennungen dritten Grades über einen großen Teil des Körpers von Menschen und Tieren auftretenden Schmerzen, anwenden.

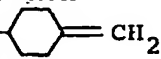
Ferner können die Verbindungen zur Herbeiführung eines Betäubungszustandes und/oder einer Schmerzlosigkeit, unter dem bzw. der chirurgische Operationen vorgenommen werden können, verabreicht werden. Hierbei können die betreffenden Verbindungen in Kombination mit Sedativa, wie Promazine oder Droperidol oder mit Muskelentspannungsmitteln, verwendet werden.

Die Dosierung der Verbindung der Formel I zu analgetischen Zwecken hängt von dem jeweiligen Isomeren ab. Das weniger polare Isomere, im vorliegenden Falle als das "trans"-Isomere bezeichnet, ist bei üblichen Analgesiemethoden weit stärker wirksam als das entsprechende "cis"-Isomere. Hierbei wurden Wirksamkeitsunterschiede zwischen den trans- und cis-Isomeren bis zum Einhunderttausendfachen festgestellt. Folglich ist für jedes Isomere ein eigener Dosierbereich angezeigt. Für die trans-Isomeren der Verbindungen der Formel I gilt zur Herbeiführung einer effektiven analgetischen Wirkung ein Bereich von 1,0 bis etwa 100 mg/Tag, unterteilt in 2 bis 3 tägliche Gaben. Ein bevorzugter Dosierbereich reicht von etwa 5 bis 80 mg/Tag. Das cis-Isomere wird in einer Menge von etwa 10 bis etwa 500 mg/Tag, unterteilt in 2 bis 3 Einzelgaben, verabreicht. Hier liegt ein bevorzugter Dosierbereich bei etwa 25 bis etwa 300 mg/Tag. Ein Gemisch aus dem cis- und trans-Isomer sollte derart verabreicht werden, daß die eigentliche Dosierung zwischen den Einzelbereichen der cis- und trans-Dosierung liegt.

Einige trans-Verbindungen sind bei parenteraler Verabreichung extrem stärker wirksam als andere. Bei diesen Verbindungen ist im Hinblick auf die Dosierung besondere Vorsicht walten zu lassen. Bei den Verbindungen dieses Typs handelt es sich um trans-Verbindungen der Formel I, worin R_2 für eine Alkenylgruppe mit 4 bis einschließlich

52

2839891

6 Kohlenstoffatomen, eine Phenalkylgruppe oder eine p-Fluorphenalkylgruppe mit 1 oder 2 Kohlenstoffatom(en) im Alkylteil, eine Alkylenylcycloalkylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis einschließlich 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkylenylcycloalkenylgruppe mit 1 bis einschließlich 3 Kohlenstoffatom(en) im Alkylenteil, eine Cycloalkenylgruppe mit 5 bis einschließlich 7 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $\text{—CH}_2\text{—}$  =CH_2 steht. Zur parenteralen Verabreichung ist hierbei ein Dosierbereich von etwa 1 bis etwa 500, vorzugsweise von etwa 5 bis etwa 150 µg, unterteilt in 2 bis 3 Einzelgaben pro Tag, angezeigt.

Beispiel 6

Kapseln

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol	10 g
Laktose	150 g
Maisstärke	25 g
Talkum	20 g
Magnesiumstearat	2 g

werden 1.000 Doppelhartgelatine kapseln zur oralen Verabreichung mit jeweils 10 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol zubereitet. Bei der Zubereitung werden die verschiedenen Bestandteile gründlich miteinander gemischt und in üblicher bekannter Weise eingekapselt.

Die erhaltenen Kapseln eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen von Erwachsenen durch orale Gabe einer Kapsel alle 4 h.

909815/0704

53

2839891

Beispiel 7Kapseln

Aus folgenden Bestandteilen :

4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol	60 g
Acetylsalicylsäure	325 g
Talkum	35 g
Magnesiumstearat	2 g

werden 1000 Doppelhartgelatine kapseln zur oralen Verabreichung mit jeweils 60 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol und 325 mg Acetylsalicylsäure zubereitet. Bei der Zubereitung der Kapseln werden die einzelnen Bestandteile gründlich miteinander gemischt und dann in üblicher bekannter Weise eingekapselt.

Die erhaltenen Kapseln eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei Erwachsenen durch orale Verabreichung von einer Kapsel alle 6 h.

Beispiel 8Tabletten

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol	50 g
Laktose	125 g
Maisstärke	65 g
Magnesiumstearat	2,5 g
helle flüssige Vaseline	3 g

werden 1.000 Tabletten zur oralen Verabreichung mit jeweils

909815/0704

50 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol zubereitet.

Bei der Zubereitung werden die verschiedenen Bestandteile gründlich miteinander gemischt und zu Schlacken verarbeitet. Die erhaltenen Schlacken werden durch Hindurchpressen durch ein Sieb Nr. 16 zerkleinert. Die hierbei erhaltenen Körnchen werden schließlich zu Tabletten mit jeweils 50 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol verpreßt.

Die erhaltenen Tabletten eignen sich zur Behandlung von arthritischen Schmerzen bei Erwachsenen durch orale Gabe von 1 Tablette alle 4 h.

Beispiel 9

Tabletten

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol	30 g
Chlorphenesincarbamat	400 g
Laktose	50 g
Maisstärke	50 g
Kalziumstearat	2,5 g
helle flüssige Vaseline	5 g

werden 1.000 oral zu verabreichender Tabletten mit jeweils 30 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol und insgesamt 400 mg Chlorphenesincarbamat zubereitet.

Bei der Zubereitung der Tabletten werden die verschiedenen Bestandteile gründlich miteinander gemischt und

55

2839891

zu Schlacken verarbeitet. Die erhaltenen Schlacken werden durch Hindurchpressen durch ein Sieb Nr. 16 zerkleinert, worauf die hierbei gebildeten Körnchen zu Tabletten mit jeweils 30 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phen-äthylcyclohexan-1-ol und 400 mg Chlorphenesincarbamat verpreßt werden.

Die erhaltenen Tabletten eignen sich zur Behandlung schwacher Rückenschmerzen durch orale Verabreichung von 1 Tablette alle 6 h.

Beispiel 10

Oral zu verabreichender Sirup

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)-1-methylcyclohexan-1-ol	6	g
Zitronensäure	2	g
Benzoessäure	1	g
Saccharose	700	g
Tragant	5	g
Zitronenöl	2	ml
mit entionisiertem Wasser aufgefüllt auf 1000 ml		

werden 1.000 ml einer wäßrigen Suspension zur oralen Verabreichung mit jeweils 30 mg 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)-1-methylcyclohexan-1-ol pro 5 ml Dosis zubereitet.

Bei der Zubereitung werden zunächst die Zitronensäure, die Benzoessäure, die Saccharose, der Tragant und das Zitronenöl in einer zur Bildung von 850 ml ausreichenden Menge Wasser dispergiert. Danach wird das 4-Dimethylamino-4-(p-tolyl)-1-methylcyclohexan-1-ol bis zur gleichmäßigen Verteilung in den Sirup eingerührt und mit Wasser auf 1.000 ml aufgefüllt.

909815/0704

56

2839891

Der Sirup eignet sich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei Erwachsenen in einer Dosis von 1 Teelöffel (5 ml) viermal pro Tag.

Beispiel 11

Parenterale Lösung

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)- 1-(2-cyclopentyläthyl)cyclohexan-1-ol	60	mg
Lidocainehydrochlorid	4	g
Methylparaben	2,5	g
Propylparaben	0,17	g
mit zu Injektionszwecken geeignetem Wasser aufgefüllt auf	1000	ml

wird eine sterile wäßrige Lösung zum intramuskulären Gebrauch mit 60 µg 4-Dimethylamino-4-(p-chlorphenyl)-1-(2-cyclopentyläthyl)cyclohexan-1-ol pro 1 ml zubereitet.

Bei der Zubereitung werden die Bestandteile im Wasser gelöst, worauf die Lösung filtrationssterilisiert wird. Die sterile Lösung wird in Phiole abgefüllt, worauf diese versiegelt werden.

Beispiel 12

Rektale Suppositorien

Aus folgenden Bestandteilen:

4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)- 1-phenäthylcyclohexan-1-ol	75	g
Propylenglykol	162,5	g
mit Polyäthylenglykol 4000 aufgefüllt auf	2000	g

909815/0704

57

2839891

werden 1.000 Suppositorien eines Gewichts von jeweils 2 g mit 75 mg 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol hergestellt.

Bei der Herstellung der Suppositorien wird zunächst das 4-Dimethylamino-4-(p-bromphenyl)-1-phenäthylcyclohexan-1-ol in das Propylenglykol eingetragen, worauf das Gemisch solange vermahlen wird, bis ein feinteiliges und gleichmäßiges dispergiertes Pulver erhalten wird. Danach wird das Polyäthylenglykol 4000 aufgeschmolzen. In die Schmelze wird langsam die Propylenglykoldispersion eingeührt. Nun wird die Suspension in nicht gekühlte Formen bei 40°C gefüllt, darin abkühlen, sich verfestigen gelassen und schließlich entformt. Die einzelnen Suppositorien werden mit einer Folie ummantelt.

Die erhaltenen Suppositorien eignen sich zur Behandlung von Kopfschmerzen durch rektales Einführen eines Suppositoriums alle 6 h.

Beispiel 13

In entsprechender Weise wie in den Beispielen 6 bis 12 werden die Verbindungen der Beispiele 1 bis 4 und der Tabelle IV zu Arzneimitteln verarbeitet und in dieser Form zur Behandlung ähnlicher Schmerzzustände, wie sie in den Beispielen 6 bis 12 genannt werden, verwendet.

909815/0704

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.